

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

THÈSE

N°

103

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**Annick, Paule, Jeanne ASSIER**

Née le 9 Octobre 1940 à Baugé (M.-et-L.)

*Présentée et soutenue publiquement le*

**EFFETS DES PRODUITS  
DE CONTRASTE,  
EMPLOYÉS EN RADIOLOGIE,  
SUR LE SANG**

Président : G. LEDOUX-LEBARD (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne  
PARIS-VI\*

1970



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1970

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Annick, Paule, Jeanne ASSIER

Née le 9 octobre 1940 à Baugé (M.-et-L.)

--:

Présentée et soutenue publiquement le

--:

EFFETS DES PRODUITS DE CONTRASTE,  
EMPLOYES EN RADIOLOGIE, SUR LE SANG

--:

Président : Monsieur G. LEDOUX-LEBARD (Professeur)

--:

DACTYLO-SORBONNE  
8, rue Casimir Delavigne  
PARIS - 6ème  
1970



A mes PARENTS

Qui m'ont guidée sur les chemins  
de la médecine

Qu'ils soient ici remerciés

A mes AMIS et tous ceux que j'aime



A Monsieur le Professeur Guy LEDOUX-LEBARD

Professeur à la Faculté de Médecine  
de Paris

Qui nous a fait l'honneur  
d'accepter la présidence  
de cette thèse

En témoignage de respectueuse  
gratitude et de très profond  
respect

A Monsieur le Docteur Jacques ROBIEUX

Qui m'a confié le sujet de  
cette thèse

En témoignage de ma respec-  
tueuse et profonde recon-  
naissance

A Monsieur le Docteur GUERBET

A Monsieur le Docteur PEYREC

Avec l'expression de ma plus  
vive reconnaissance ainsi que  
de ma sincère gratitude pour  
toute l'aide qu'ils m'ont  
apportée

A mes Maîtres de la Faculté

A mes Maîtres des Hôpitaux

En hommage respectueux

EFFETS DES PRODUITS DE CONTRASTE,  
EMPLOYES EN RADIOLOGIE, SUR LE SANG

-:-



## INTRODUCTION

-:-

Ces dernières années, les techniques radiologiques utilisant les opacifiants iodés ont connu un développement considérable. Aussi les accidents provoqués par ces produits méritent-ils la plus grande attention.

Ces accidents ne sont pas si rares. Plusieurs enquêtes statistiques étendues permettent de retenir le taux d'un accident grave environ pour 60.000 examens iodés.

Souvent apparaissent des phénomènes curables spontanément ou par traitement, tels:

- urticaire
- oedème de QUINKE
- erythrodermie

d'autres manifestations constituent des complications graves

- asthme
- oedème pulmonaire
- oedème cérébral

le tableau le plus grave est réalisé par le choc avec collapsus.

Les accidents liés à l'injection intra vasculaire de produit iodé peuvent se rapprocher des effets constatés lors des études systématiques du sang.

Ces analyses faites au cours des explorations par les substances de contraste montrent de profondes modifications du sang consécutives à l'injection de ces produits.

Des études comparatives ont été faites sur des échantillons prélevés avant, dans les dix-minutes, une heure après l'exploration.

Ces produits iodés, introduits par voie intra-veineuse, peuvent provoquer:

- des complications thrombotiques
- ou des réactions fibrinolytiques

expliquant certains accidents parfois irréversibles.

Avant l'examen des modifications sanguines dues aux produits iodés, nous étudierons le sang normal.

R A P P E L S   P H Y S I O L O G I Q U E S

-:-

EXAMEN DU SANG NORMAL



## EXAMEN DU SANG

Le sang se compose de deux parties:

- le plasma,
- les éléments figurés.

Il suffit de centrifuger le sang rendu incoagulable par l'adjonction d'oxalate de soude, pour constater la présence dans le tube d'un sédiment rouge formé par les éléments figurés, et d'une colonne claire, jaune (sous-jacente) le plasma.

Dans les conditions normales, le volume des éléments cellulaires représente 45 à 50 % du volume total.

On distingue parmi les éléments figurés du sang, trois grandes catégories:

- les globules rouges,
- les globules blancs,
- les plaquettes.

## GLOBULES ROUGES

Nombre: - Homme adulte - 5.000.000/mm<sup>3</sup>  
- Femme adulte - 4.750.000/mm<sup>3</sup>

Forme : disques aplatis à bords arrondis  
présentant sur chaque face une dépression centrale.

Taille: diamètre -  $7,5 \mu \pm 0,3$   
épaisseur  $2 \mu$

## Volume globulaire total

Le rapport  $\frac{\text{Volume globulaire total}}{\text{volume du sang}}$  est mesuré par l'hématocrite.

Le volume globulaire total est de 40 à 45 cm<sup>3</sup> par 100 cm<sup>3</sup> de sang chez l'homme.

## Volume globulaire moyen

$$\frac{\text{Volume Globulaire total en P. 100} \times 10}{\text{Nombre Globules Rouges en millions / mm}^3}$$

## Hémoglobine

Albumine ferrugineuse colorée en rouge, c'est le pigment respiratoire des hématies. Sa fonction est liée à la présence de fer dans sa molécule. L'hémoglobine en effet est formée de l'union d'une globine, substance protéique riche en acides aminés, et d'un protéide coloré, contenant du fer et quatre noyaux pyrroliques.

C'est grâce à l'hémoglobine que les globules rouges sont capables de fixer l'oxygène de l'air et de le céder aisément aux tissus. Il y a de 14 à 15 grammes d'hémoglobine pour 100 cm<sup>3</sup> de sang.

## Hémolyse

La destruction des globules rouges avec diffusion de l'hémoglobine (hémolyse) est un phénomène normal. L'hémoglobine se transforme dans l'organisme en fer et en bilirubine.

Cette destruction continue correspond en 24h à 10 ou 12 g d'hémoglobine mettant en liberté 0,04 g de fer. A l'état pathologique, il peut y avoir exagération de l'hémolyse liée à une fragilité particulière des érythrocytes, à l'action de poisons extérieurs, à certaines anomalies plasmatiques.

## Vitesse de sédimentation des hématies

On fait en principe la lecture après 1 heure, 2 heures, 3 heures, et 24 heures.

Normalement, les chiffres obtenus sont les

insoluble sous l'influence d'un enzyme, la thrombine.

La thrombine n'existe pas dans le sang circulant, on ne trouve que son précurseur inactif, la prothrombine. La transformation de la prothrombine en thrombine (thrombino-formation) se fait sous l'influence d'un enzyme, la thromboplastine. La thromboplastine active n'existe pas dans le sang normalement. Elle est le résultat de réactions enzymatiques en chaîne.

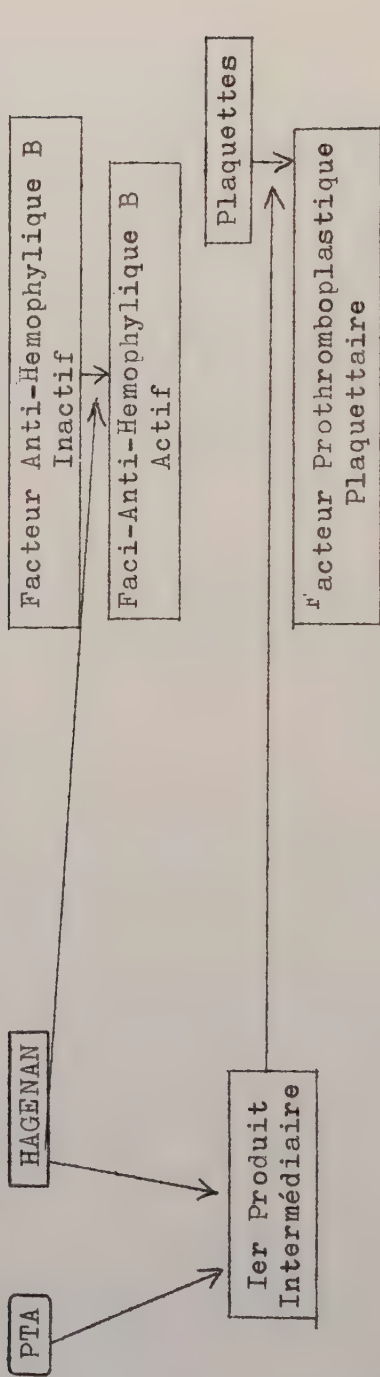
b) Facteurs de la coagulation:

Fibrinogène,  
Thrombine,  
Calcium,  
Prothrombine,  
Proaccélérine,  
Proconvertine,  
Facteur Stuart,  
Thromboplastine.

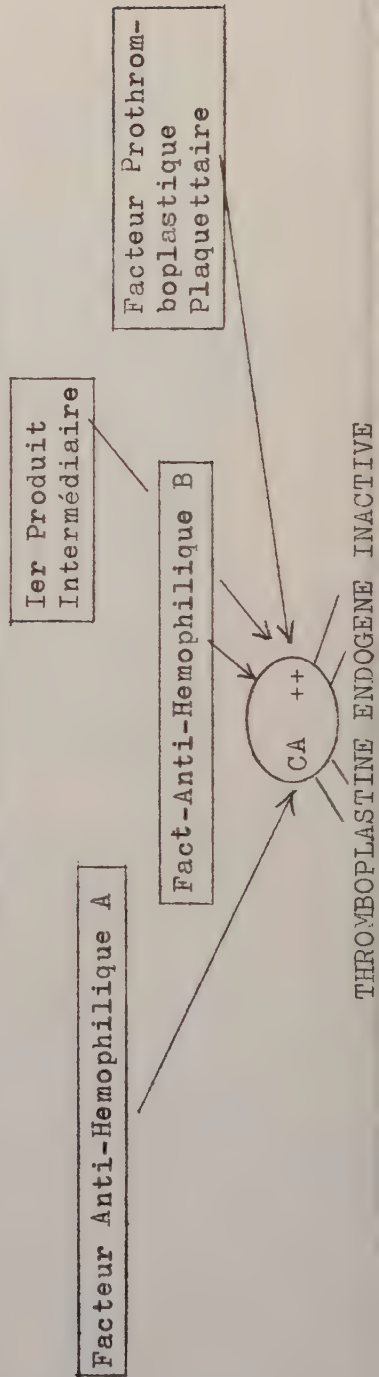
c) Etapas de la coagulation

. Thromboplastino-formation

Contact

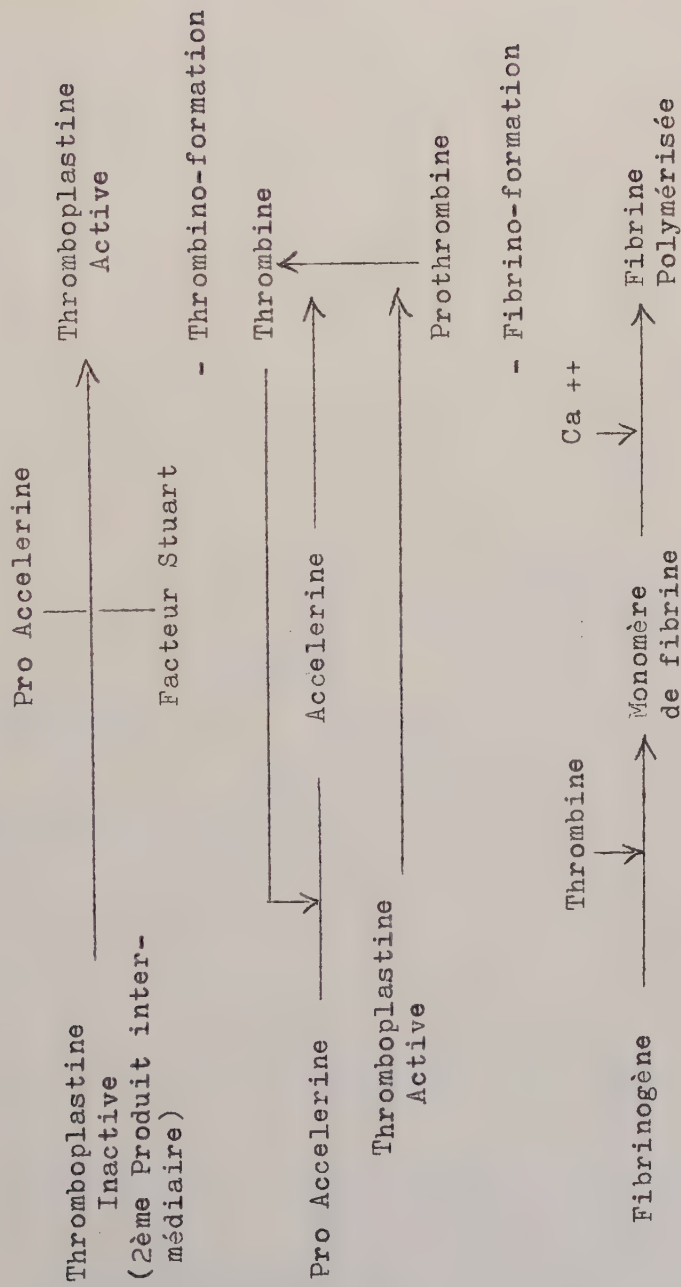


Formation d'une thromboplastine inactive



THROMBOPLASTINE ENDOGENE INACTIVE

# Activation de la thromboplastine



## INHIBITEURS DE LA COAGULATION

- Héparine = Action ( Antiaccélérine  
( Anti-thrombine  
( Anti-plaquettaire (?)

- Antithrombine

### • Temps de coagulation

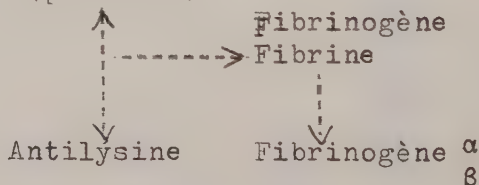
Temps de coagulation normal: 8 à 12 minutes  
à 37°C

Temps de coagulation prolongé, s'il est supérieur à 20 minutes.

Temps de coagulation diminué, s'il est inférieur à 6 minutes.

### • Fibrinolyse

Profibrinolysine  $\longrightarrow$  fibrinolysine  
(plasmine)



suivants: 3 - 9 - 15 - 55.

### GLOBULES BLANCS

Nombre : - 7.000/mm<sup>3</sup> chez l'homme adulte

Formule leucocytaire: -

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| Polynucléaires - neutrophiles | 63 %      |
| Eosinophiles                  | 2 %       |
| Basophiles                    | 0,5 à 1 % |

|             |      |
|-------------|------|
| Lymphocytes | 28 % |
|-------------|------|

|           |     |
|-----------|-----|
| Monocytes | 6 % |
|-----------|-----|

### PLAQUETTES

Les plaquettes sanguines se présentent comme des corpuscules plus petits que les globules rouges (2 à 3  $\mu$ ) dépourvues d'hémoglobine; de forme allongée ou ovale.

Ce sont des éléments très fragiles et très agglutinables. Elles ont une très grande tendance à s'agglutiner entre elles et aux autres éléments du sang.

On compte en moyenne 300.000 plaquettes par mm<sup>3</sup> chez l'adulte.

### HEMOSTASE - COAGULATION DU SANG

Toute plaie vasculaire chez un homme sain suscite des phénomènes précis destinés à arrêter l'hémorragie.

Ces phénomènes se déroulent dans l'ordre suivant:

- 1° - Vaso-constriction capillaire
- 2° - Thrombose plaquettaire
- 3° - Coagulation

## Premier temps de l'hémostase

### Vaso-constriction capillaire

Dans un premier temps vaso-moteur, le capillaire blessé se contracte, rétrécissant la plaie vasculaire, Le phénomène est déclenché par un mécanisme local indépendant de la vasoconstriction artérielle. Il est d'autant plus précoce, plus durable, et plus efficace que les vaisseaux sont plus petits.

La vasoconstriction active de la paroi vasculaire favorise l'intervention des plaquettes.

## Deuxième temps de l'hémostase

### Thrombose plaquettaire

Les plaquettes s'agglutinent au niveau de l'endothélium lésé, formant un bouchon qui ferme le capillaire, c'est le clou hémostatique de Hayer. Avant de s'agglutiner les plaquettes subissent une transformation (métamorphose visqueuse), celle-ci ne paraît possible qu'en présence du contact de certains facteurs plasmatiques et de calcium. Les plaquettes libèrent alors les enzymes qu'elles supportent ou qu'elles contiennent. La libération des enzymes plaquettaires met en route des réactions en chaîne qui aboutissent à la coagulation du sang.

## Troisième temps de l'hémostase

### Coagulation du sang

Dans les vaisseaux, le sang normal est à la fois fluide et capable de se coaguler aussitôt qu'une rupture vasculaire se produit.

#### a) Mécanisme général:

La coagulation du sang résulte de la transformation du fibrinogène soluble, en fibrine

A C T I O N   D E S   P R O D U I T S   D E  
C O N T R A S T E   S U R   L E  
S A N G

-:-

E F F E T S   P R O P R E M E N T   D I T S



## I - TEMPS DE COAGULATION (33).

Après un examen angiographique, il arrive parfois qu'une thrombose se produise. Elle apparaît au lieu même de l'intervention ou à distance et sans aucun doute en relation avec elle.

Nous avons vu plusieurs complications thrombotiques après phlébographie. Un était bien grave, avec embolie massive pulmonaire, d'autres furent d'évolution bénigne.

Au cours d'un examen artériographique de la zone scapulaire, une thrombose de l'artère vertébrale avec syndrome d'hémisection de la moëlle épinière a été observée avec issue mortelle, et aussi une thrombose de l'artère fémorale, après artériographie fémorale.

Pour éclairer les causes de ces thromboses, il a été fait de nombreuses expériences et soulevé de nombreuses hypothèses.

. La qualité de la substance de contraste joue certainement un rôle important. Les composés anorganiques d'iode ont provoqué plus de complications que les dérivés di-iodés de la pyridine qui marquèrent déjà un grand progrès. La toxicité des dérivés tri-iodés de l'acide benzoïque est encore moins grande.

. l'Apparition d'une thrombose dépend aussi de la quantité de la substance injectée.

La technique de l'injection ou le choix de la méthode peuvent être dangereux en certains cas. En exécutant une aortographie lombaire percutanée, l'aiguille peut aboutir dans une des branches abdominales impaires et une quantité considérable de la substance remplit les artères. La conséquence est presque sans exception la thrombose de l'artère touchée.

La douleur, le spasme, la haute pression osmotique, le PH de la substance de contraste ont aussi leur rôle dans la formation d'une thrombose, étant des facteurs modificateurs des constantes du sang.

Des recherches ont tenté d'éclaircir le problème de l'influence que peut avoir la substance de contraste sur la coagulation du sang in-vitro et in-vivo.

L'expérience a été poursuivie sur une trentaine de malades qui ont subi n'importe quelle injection intravasculaire au cours d'une aortographie, d'une artériographie, d'une phlébographie, d'une pneumoangiographie.

Les résultats peuvent être récapitulés de la sorte:

- Tout d'abord, à la suite d'une injection intravasculaire de substance de contraste, il apparaît régulièrement un raccourcissement important du temps de coagulation et cela indépendamment de la technique d'anesthésie. Une quantité plus grande ou plus concentrée de substance de contraste détermine proportionnellement un plus grand raccourcissement du temps de coagulation. C'est surtout chez les malades vasculaires ou néoplasiques ou thrombosiques que la modification est plus grande.

- Mais également, l'injection de solutions hypertoniques, par exemple de dextrose à 28 % raccourcit le temps de coagulation que l'injection ait été intra-artérielle ou intraveineuse.

- Ce raccourcissement du temps de coagulation menace d'une thrombose immédiate, peut être neutralisé efficacement par l'héparine.

Par contre, après une injection para-vasculaire, l'altération décrite ci-dessus ne se produit pas. Aussi a-t-on fait des expériences concernant le mécanisme d'action. L'injection de la substance de contraste (20 ml triopac 300) a provoqué la diminution du nombre absolu des cellules éosinophiles dix minutes après l'examen. Dans le premier cas, injection intraveineuse, le nombre en était avant l'injection, de 120 et après de 76/mm<sup>3</sup>. Dans le deuxième cas, injection intra-artérielle, le nombre en était de 210 avant et de 118/mm<sup>3</sup> après l'examen.

A partir de ces données (également reproduites par l'injection à 28 %) on peut se demander si le phénomène ne se déroule pas sous la forme d'un stress. Il est probable que la voie afférente de la réaction part de l'intima ou plutôt des proches terminaisons végétatives et que l'excitation est conduite à travers les fibres végétatives. Que la réaction de l'organisme joue un rôle dans la formation du phénomène observé, nous pouvons l'affirmer, puisque les résultats obtenus in-vivo et in-vitro sont contradictoires.

## II - FIBRINOLYSE (34)

L'étude rassemble vingt-huit observations vingt et une se rapportent aux produits iodés de contraste, et par trois fois nous avons pu observer des signes cliniques d'intolérance. Les sept autres observations concernent des états allergiques.

### Exploration par les produits iodés de contraste

Pour chaque patient, il a été prélevé au minimum trois échantillons de sang.

I) Immédiatement avant l'exploration (échantillon témoin ).

2) Dans les minutes qui suivent l'injection à l'acmé des réactions cliniques éventuelles

3) Une demi-heure ou une heure après l'injection du composé iodé.

A chaque étape de l'examen, il a été observé la fragilité vasculaire, le temps de lyse des euglobulines, le tracé thrombo-dynamographique du plasma riche en plaquettes, la rétractibilité du caillot, le poids de la fibrine

Evoquons tout d'abord les troubles de l'hémostase chez le sujet ayant présenté des manifestations cliniques d'intolérance aux opacifiants tri-iodés.

Première observation : Un jeune homme de 21 ans souffrait depuis plusieurs mois d'un syndrome néphrétique. Une urographie intraveineuse, faite, semble-t-il, sans incident, objective un gros rein gauche et le jeune homme est hospitalisé pour phlébographie rénale, de ce côté, par la technique en flux bloqué, cette exploration qui permet d'affirmer l'existence d'une thrombose de la veine rénale gauche, est faite comme à l'accoutumée après prémédication par phénergan-atropine-dolosal, sous anesthésie générale (pentothal) et sous faible dose d'héparine.

Dans l'hypothèse d'une modification des facteurs de coagulation par blocage de la circulation veineuse rénale ou surrénale, un peu de sang est recueilli au sortir de la veine rénale gauche immédiatement avant l'opacification.

Dix minutes plus tard, à titre comparatif un nouveau prélèvement est effectué par ponction veineuse au pli du coude. Or, entre temps, le malade avait reçu 80 ml de composé iodé. Le

premier échantillon devait montrer une coagulabilité sensiblement normale, en dehors d'une hyperfibrinémie considérable à 9,6 g % ; le deuxième, une fibrinolyse aiguë décelée par la totalité des tests habituels de dépistage d'une lyse.

- La lyse des euglobulines débute en quelques minutes et devient totale en 25 minutes.

- Au thrombodynamogramme, on obtient les images en fuseau pathognomoniques de la fibrinolyse, le plasma riche en plaquettes (PRP) lyse en 35 minutes, le plasma privé de plaquettes (PDP) mis plus tard, en 70 minutes.

- La thrombose ne provoque plus la prise en masse du plasma dilué (fibrinogénolyse)

- Enfin, l'on assiste à la redissolution complète et rapide du caillot (une heure, en tube à hémolyse).

Cependant, peu après notre prélèvement, apparaît un érythème généralisé des téguments et conjonctives, suivi d'une pâleur associée à une dyspnée persistante en dépit de l'intubation, et à une chute tensionnelle de II à 8 cm Hg.

Cinq heures après l'examen, survient même un collapsus complet, qui cède heureusement de façon définitive, à l'injection de noradrénaline.

Ainsi, le choc général précoce et prolongé (six heures) secondaire à une injection de produit iodé, s'accompagne-t-il d'une fibrinolyse.

Deuxième observation:

Une femme anxieuse ayant déjà présenté des

réactions d'intolérance aux substances iodées (urographie intraveineuse) est soumise pour cette raison à une prémédication par le phénergan (50 mg), l'atropine (I/4 mg) et le dolosal (50 mg) et subit une urographie intraveineuse.

Trois échantillons sont recueillis:

- l'un, juste avant l'injection de produit iodé (30 ml) une heure et demie après la prémédication.

- Un deuxième, dans les cinq minutes qui suivent l'injection et alors que la malade présente un erythème de la face et des conjonctives.

- le troisième, une demi-heure plus tard alors que les manifestations certaines sont déjà en régression.

L'étude biologique décèle dans le deuxième échantillon une lyse anormalement précoce des euglobulines (deux heures) avec chute du fibrinogène, du complexe prothrombique, des plaquettes, et l'apparition d'une fragilité vasculaire marquée.

Plus discrète dans le troisième échantillon ces perturbations ne sont pas retrouvées quarante huit heures après l'urographie.

Il a été aussi observé plusieurs fois, des réactions d'ordre fibrinolytique d'apparition précoce, puisque les manifestations tant cliniques que biologiques, sont à leur maximum dans les minutes qui suivent l'injection de la substance de contraste, en l'absence de tout syndrome hémorragique.

Dans un deuxième temps, la crase sanguine a été examinée de façon systématique au cours

des explorations radiologiques par les substances de contraste, en l'absence de toute manifestation clinique. Après l'injection de produit iodé, on note la fréquence d'apparition d'une discrète fragilité vasculaire et d'une lyse plus précoce des euglobulines.

### Signes cliniques sans injection de produits iodés.

Une étude parallèle de l'hémostase a été effectuée au cours des réactions cliniques de caractère allergique, en dehors de toute injection de produit iodé. Il a été fait état de plusieurs réactions au sérum antitétanique.

Ainsi, chez une femme de 33 ans, atteinte d'urticaire généralisé huit jours après l'injection de sérum antitétanique, chez laquelle on décèle une fragilité vasculaire extrêmement marquée, la lyse des euglobulines commencent à la quatrième heure.

Une observation a été faite à propos d'une allergie alimentaire au froment, chez un homme de 60 ans. Des examens répétés et minutés avaient décelé une chute considérable de l'index leucopénique. L'étude parallèle de la crase sanguine contrôlée deux fois, permet d'affirmer chez ce malade, l'existence d'une fibrinolyse à son maximum une demi-heure après l'ingestion de froment associant une lyse des euglobulines qui débute en une heure et la redissolution totale du caillot en moins de deux heures.

Une étude chez l'animal a confirmé l'existence de graves perturbations de la crase sanguine après injection de composés iodés (à très fortes doses), de produits protéolytiques ou de substances libérées au cours de l'allergie ; il est intéressant de noter la

similitude des troubles lors de ces différentes injections. Ils sont contemporains du choc vasculaire, que celui-ci soit isolé ou associé à des réactions cutanées, respiratoires, digestives et neurologiques.

Il semble intéressant d'envisager de prévenir ou de traiter par les anti-fibrinolytiques les accidents d'intolérance aux substances iodées de contraste et peut-être certaines réactions allergiques.

### III - ACTION SUR LES GLOBULES ROUGES (22)

L'apparition simultanée d'une augmentation de l'agrégation intravasculaire des globules rouges et d'un ralentissement marqué de la vitesse de sédimentation après administration d'iodipamide, a été étudiée par la mesure de certaines propriétés physico-chimiques du sang.

Les examens mettent en évidence:

- Une légère augmentation de la viscosité et de la densité du plasma.
- Une importante augmentation de la viscosité du sang total et de la viscosité apparente des érythrocytes.
- Une diminution du diamètre des érythrocytes avec crénation et sphérocytose.
- Une hémolyse inconstante mais parfois importante.

Différents moyens de contraste ont été utilisés:

- iodipamide (52 % méthyl-glucamine-cholografine)

- Hypaque 50 %  
- Hypaque 90 % (diatriazoate)

pour des observations comparatives concernant

- la viscosité du sang total
- hématocrite
- hémoglobine plasmatique
- les érythrocytes
- électrophorèse du sérum.

### Préparation expérimentale

Des chiens de l'un et l'autre sexe sont anesthésiés avec 30 mg/kg de pentobarbital sodique, et un cathéter est monté dans une artère fémorale. Le sang utilisé pour l'électrophorèse est prélevé dans trois tubes avant héparinisation. Un de ces tubes sert de tube témoin, les deux autres contiennent respectivement du cholografin de l'hypaque à des concentrations de 0,86 mg % pour le premier et de 1,5 mg % pour le deuxième.

La dose d'héparine est de 6 mg par kilogramme de poids. Le sang du chien est mélangé, divisé et réparti en différents échantillons de concentration variable.

Les dilutions effectuées sur les préparations in-vitro sont calculées de manière à correspondre aux doses usuelles employées en clinique pour les urographies intraveineuses et les cholangiographies. Les solutions concentrées sont préparées pour déterminer les effets globaux des doses les plus fortes de produits de contraste.

La plasma, pour toutes les analyses, est collecté après centrifugation, pendant 15 minutes à 2.500 Rpm.

A côté des travaux in-vitro, une injection

intraveineuse de 0,5 ml/kg de cholografin 52 % est pratiquée. Trois minutes plus tard un échantillon supplémentaire de sang artériel est prélevé.

Tous ces échantillons sanguins sont analysés pour l'étude de la vitesse de sédimentation; l'hématocrite, la viscosité du sang total et du plasma, la densité plasmatique, l'hémoglobine, le diamètre des globules rouges, la charge des érythrocytes et l'électrophorèse du sérum.

#### CHOLOGRAFIN

##### - Vitesse de sédimentation

L'étude est pratiquée in-vivo et in-vitro, treize expériences ont été faites.

Dans tous les cas, dans les échantillons in-vitro contenant 0,86 mg % de cholografin, il n'a été observé aucune vitesse de sédimentation

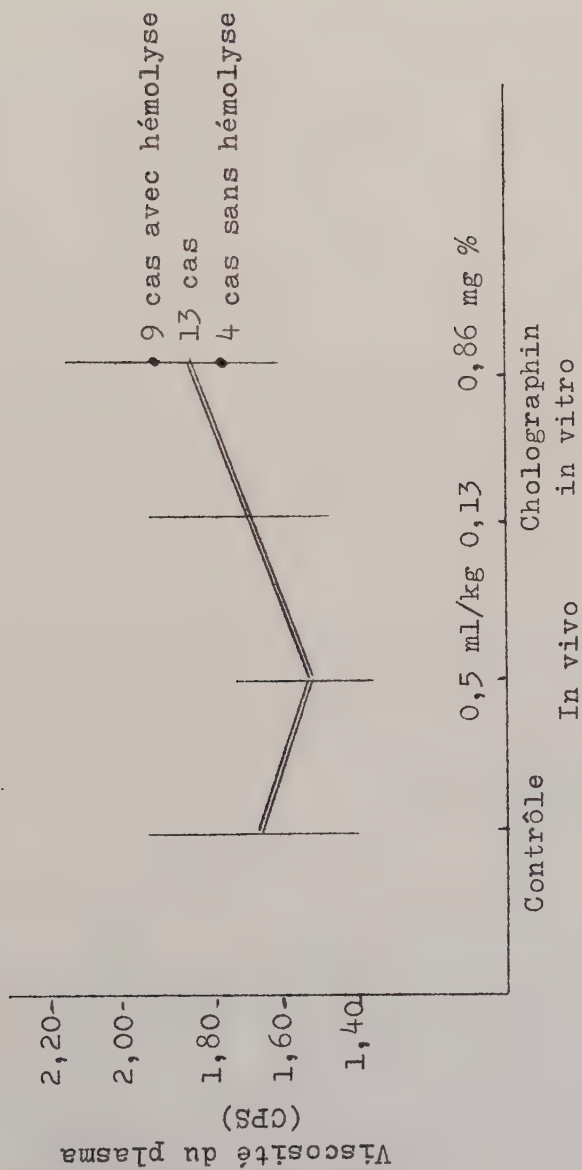
Dans tous les échantillons prélevés après injection intraveineuse et dans tous ceux, moins un, contenant 0,13 mg %, on note une diminution importante de la vitesse de sédimentation.

##### - Viscosité

Les échantillons contenant 0,86 mg% de cholografin ont la viscosité la plus élevée dans I2 cas sur I3.

Dans neuf échantillons sur treize à 0,13 mg % de cholografin, la viscosité est plus élevée que dans les échantillons témoins. Dans quelques cas, une hémolyse se produit, mais le degré d'hémolyse n'est pas connu.

L'hémolyse seule provoque une augmentation



de la viscosité plasmatique.

- La viscosité du plasma étudiée sur les échantillons in-vivo est inférieure dans dix cas sur treize à celle des échantillons témoins; ceci est très difficile à expliquer. C'est peut être dû au fait que les échantillons "in-vivo" sont prélevés chez un animal qui a déjà donné du sang pour les échantillons in-vitro.

- Une élévation de la viscosité du sang total a été notée avec le cholografin, proportionnelle à sa concentration.

- Une augmentation de la viscosité apparente des érythrocytes a été notée avec le cholografin in-vivo et in-vitro, et cette augmentation est également proportionnelle à la concentration.

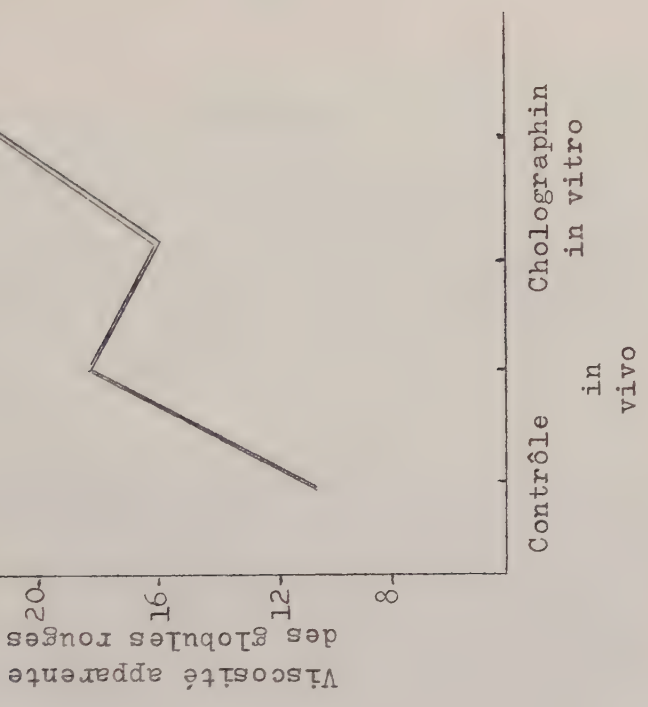
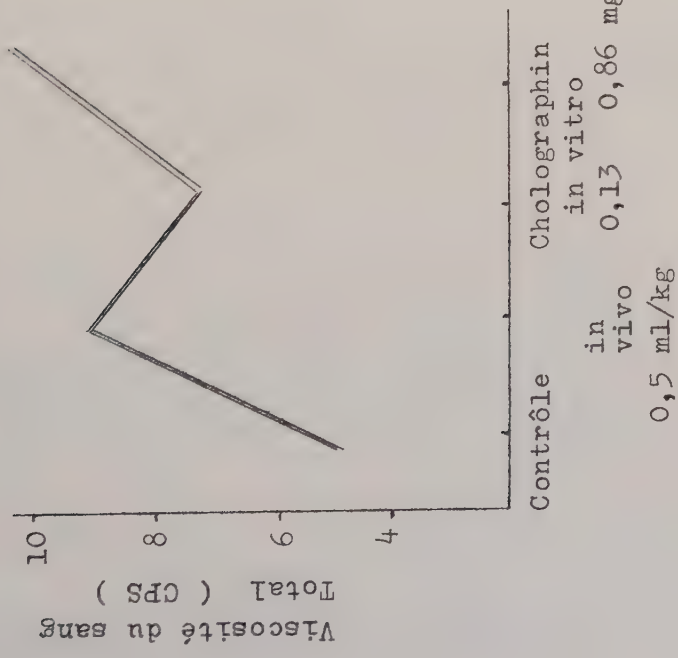
- Densité

Les changements sont ici moins importants, cependant la densité de l'échantillon témoin est toujours inférieure à celle des échantillons "in-vitro" et inférieure aux échantillons "in-vivo" dans huit cas sur neuf. La plus grande densité plasmatique est obtenue avec 0,86 mg % de cholografin.

- Taille des cellules rouges

Après l'adjonction de cholografin, il y a diminution du diamètre des globules rouges de 6,9 dans les échantillons témoins à 5,6. Avec la dilution in-vitro de cholografin à 0,86 mg %, il y a une diminution. En même temps que cette diminution du diamètre des globules rouges, il a été observé une modification de la forme des globules rouges, de disque en sphère.

On observe également une crénation. Le plus important degré de crénation a été observé dans les échantillons contenant le plus important



concentration de cholografin.

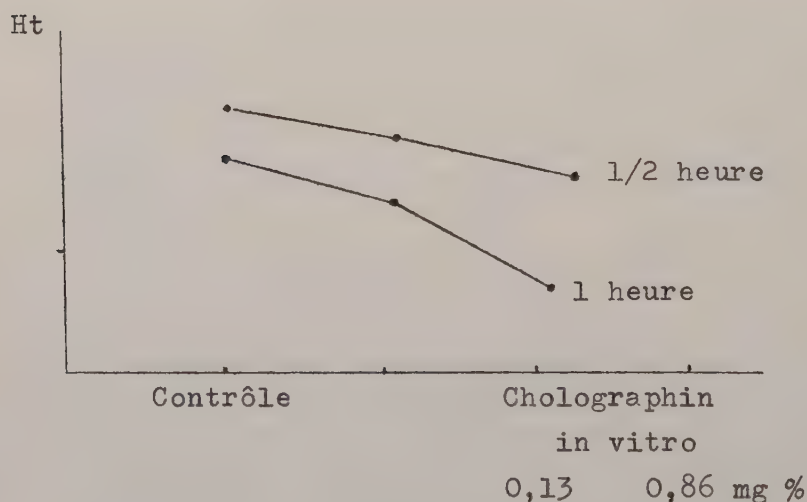
- Hémoglobine plasmatique

Elle augmente dans les échantillons contenant de la cholografin à 0,86 mg %. Une forte augmentation indique une considérable destruction des globules rouges.

- Hématocrite

Après une demi-heure de centrifugation des tubes à hématocrite, il y a seulement une diminution légère des valeurs de l'hématocrite dans les échantillons de cholografin in-vitro, par rapport aux échantillons témoins.

Après une heure, la diminution est importante particulièrement pour les fortes concentrations.



### - Electrophorèse du sérum

Dans neuf des douze expériences étudiées, il y a une grande élévation des Alpha 2 et des Bêta globulines dans l'électrophorèse pour les échantillons à 0,86 mg % de cholografin, dans quelques cas les pics des Alpha 2 et des Beta globulines sont aussi grands, quelquefois plus grands que ceux de l'albumine.

### HYPAQUE

#### - Vitesse de sédimentation

La diminution de la vitesse de sédimentation est moins importante dans les échantillons contenant de l'hypaque que dans ceux contenant de la cholografin.

#### - Viscosité

Les résultats sont les mêmes que pour la cholografin. Il y a une augmentation de la viscosité du sang total et de la viscosité apparente des cellules rouges du sang.

#### - Densité

Il y a augmentation à la fois de la densité plasmatique et de la densité des R.B.C. dans les échantillons d'hypaque à 1,50 mg %, mais cette augmentation est faible. Cependant, les valeurs sont plus hautes que celles relevées dans les échantillons de cholografin. La densité la plus importante est toujours observée dans les échantillons d'hypaque 90 % à 1,50 mg %.

#### - Diamètre des R.B.C.

Il est légèrement inférieur au diamètre des globules rouges mesuré dans les échantillons témoins.

- Hématocrite

La valeur de l'hématocrite est inférieure à celle de l'échantillon témoin.

- Electrophorèse du sérum.

On observe peu de changements dans les portions Beta et Alpha globuliniques.

Par ailleurs, certains produits de contraste incubés avec du sang entier ou des globules rouges lavés, produisent un certain degré de crénation de ces globules rouges. Ceci est particulièrement vrai pour les produits dont les lésions avec les érythrocytes sont les plus forts.

La toxicité locale et générale des produits de contraste selon les auteurs, serait provoquée par des altérations des éléments sanguins et des vaisseaux sanguins.

Ceci peut être relié à la présence de produit de contraste lié aux albumines ou sur ces structures.

### EOSINOPHILES

L'injection d'une substance de contraste provoque la diminution du nombre absolu des éosinophiles. A la suite d'une injection intravasculaire de substance de contraste, il y a une diminution du nombre absolu des cellules éosinophiles dix minutes après l'examen de 120/mm<sup>3</sup> à 76 mm<sup>3</sup>.

A la suite d'une injection paravasculaire, il y a diminution de 210 à 118.

### TENSION ARTERIELLE (25)

L'administration de produits de contraste

entraîne une baisse modérée de la tension artérielle et des propriétés vaso-dilatatrices.

- Une augmentation transitoire de la pression artérielle, accompagnée ensuite d'une hypotension secondaire et d'une bradycardie est observée après l'injection rapide de produit de contraste dans l'artère sous-clavière d'un chien. Une vasodilatation périphérique est également observée.

- L'augmentation transitoire et rapide de la tension artérielle est due à un mécanisme local (hydraulique) accompagnant l'injection rapide d'une grande quantité de liquide à haute pression.

- Le réflexe sino-carotidien ne joue pas le rôle principal dans le déclenchement de l'hypotension secondaire. La section des vagues supprime la bradycardie et diminue la chute de la tension artérielle.

- La section de l'arc spinal  $C_I$  abolit la chute de la tension artérielle.

Il a été déduit de l'expérimentation que l'hypotension accompagnant l'injection intra-artérielle de produit de contraste résulte de la stimulation des centres vaso-moteurs centraux par perfusion.



C O N C L U S I O N S      P R A T I Q U E S

-:-

PREVENTION - TRAITEMENT



## PREVENTION

### 1) Tests de sensibilité aux produits iodés

L'unanimité est faite actuellement pour souligner l'infidélité et l'inutilité de ces tests même du test intraveineux. Le test de transformation lymphoblastique proposé récemment par HALPERN et KY, sera peut-être plus fidèle et plus sûr. Cependant le test de sensibilité a une incidence légale.

### 2) Prémédication

#### . Systématique de routine

La plupart des radiologistes utilisent à titre préventif, systématiquement chez tous les sujets, les antihistaminiques, réservant une prémédication plus complète aux patients connus par leur passé allergique, ou pour avoir présenté antérieurement des accidents aux produits de contraste.

. Chez les sujets allergiques, cette prémédication se fera une demi-heure avant l'examen en administrant:

- par voie intraveineuse de l'Hémocaprol 2 g et Corticoïde (Soludécadron 4 mg)
- par voie intramusculaire, un antihistaminique.

Cette prémédication paraît efficace et a permis en particulier de réaliser des urographies intraveineuses chez les sujets qui avaient fait quelques jours ou quelques semaines auparavant des accidents sérieux provoqués par des produits de contraste iodés.

## TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

La survenue d'accidents sérieux quelle qu'en

soit la nature, doit immédiatement faire mettre en oeuvre le traitement suivant:

Tout d'abord et avant toute médication, la thérapeutique de base suivante:

- injection intraveineuse de corticoïdes et d'Hémocaprol aux doses énoncées précédemment pour la prémédication.

- injection intramusculaire d'un antihistaminique (Phénergan 2 ml) et sous cutanée d'adrénaline (0,5 ml de solution à 1%) certaines complications, outre ce traitement de base, nécessitent une thérapeutique plus spécifique.

- Le Collapsus cardio-vasculaire nécessite et impose une thérapeutique urgente. (oxygène et installation d'une perfusion)

#### ETUDE DES EFFETS DE L'ACIDE EPSILON-AMINO-CAPROIQUE

Chez deux malades à l'occasion d'un érythème modéré survenu quelques instants après phlébographie rénale, il a été observé l'existence d'un processus fibrinolytique. Précisons que ces deux malades avaient reçu une heure avant l'exploration, un traitement par atropine-phénergan-gardénal sodique en injection intramusculaire.

Tous deux étaient sous perfusion d'héparine (50 mg) et présentaient au moment de la réaction cutanée une hypocoagulabilité contestable.

Ainsi, l'héparine, les antihistaminiques et l'anesthésie générale n'ont pu empêcher la réaction allergique.

Il a été rapporté d'autres observations, dont celle-ci, qui montrent que les réactions d'intolérance aux produits iodés de contraste ont

été supprimées au moment même de l'injection d'Hémocaprol.

Ainsi, une malade de 45 ans, chez qui une cholécystographie orale n'avait pas abouti, sans manifestation d'intolérance. Deux heures après l'injection du produit iodé par voie veineuse, sont survenus des vomissements bilieux, ainsi qu'un collapsus rebelle à des corticoïdes à haute dose et à la néosynéphrine

De l'acide epsilon-amino-caproïque a été injecté, et l'amélioration a dès lors, été extrêmement rapide.

L'acide epsilon-amino-caproïque, est un corps chimique voisin de la lysine, et peut être considéré comme un inhibiteur extrinsèque entrant dans le jeu complexe d'inhibiteurs et d'activateurs présidant à la transformation de la profibrinolysine en fibrinolysine. Présenté dans les pays germaniques sous le nom d'Epsanon, en France sous les noms d'Hémocaprol et de Capramol, il peut s'administrer par voie orale, mais surtout par voie intraveineuse

#### - L'acide Epsilon-Amino-Caproïque (28)

1)- Il est d'une remarquable efficacité sur les accidents allergiques aigus, son action se manifeste dans l'hypersensibilité immédiate et dans l'hypersensibilité de type retardé.

2)- L'acide Epsilon-Amino-Caproïque doit être utilisé d'emblée à concentration suffisante (inhibiteur de type compétitif). La dose standard de 5 grammes doit être portée à 0,100 g/kg en intra-veineuse, voire davantage au cours des accidents graves allergiques.

3)- L'acide Epsilon-Amino-Caproïque est actif per-os, et par voie intraveineuse. La voie orale paraît aussi active à forte dose, son

action serait un peu moins rapide.

5)- L'injection unique, généralement suffisante dans l'hypersensibilité immédiate vue tôt, doit être rejetée dans le délai de une heure et demie lorsque la réaction est intense et l'allergie ancienne.

6)- L'acide Epsilon-Amino-Caproïque prévient les manifestations cliniques et biologiques de l'allergie. Elles peuvent cependant apparaître lors de l'épuisement du médicament.

L'acide Epsilon-Amino-Caproïque doit être manié avec une certaine prudence.

Il existe une contre-indication majeure, la thrombose artérielle ou veineuse. Nous ne devons pas méconnaître la survenue de vertiges ou de malaises pouvant aller jusqu'à la lipothymie, de survenue précoce, ils sont en rapport avec quelques réactions de la tension artérielle. Tardifs, ils semblent liés à l'administrations du produit et la reprise du trouble initial. Ils peuvent être évités par de très faibles doses de néosynéphrine et une thérapeutique appropriée.

Ce sont de loin les troubles digestifs qui sont les plus fréquents. Ils sont précoces, à type de nausées et beaucoup plus rarement de vomissements.

#### PRATIQUE DE L'EXAMEN

Il faut systématiquement observer les précautions habituelles.

- Sujet en décubitus
- Injection lente du premier millilitre, puis arrêt pendant une à trois minutes, en surveillant l'apparition de troubles possibles.

- Reprise lente de l'injection, la totalité de la dose devant être injectée en trois à cinq minutes.

- Arrêt immédiat de l'injection en cas d'apparition d'un quelconque et mise en route du traitement énoncé plus haut.

-:-



C O N C L U S I O N S

-:-



On connaît l'existence de réactions d'intolérance ainsi que de nombreux autres accidents consécutifs à l'emploi de substances de radio-iodées.

L'étude du comportement microcirculatoire a été réalisée. On a remarqué que l'injection intraveineuse de produit de contraste provoque:

- un raccourcissement important du temps de coagulation
- une réaction d'ordre fibrinolytique en l'absence de tout syndrome hémorragique.

De fortes doses de certaines substances radio-iodées font apparaître des hématies crénelées et une agrégation des hématies très comparable à ce qui est décrit habituellement sous le nom de "SLUDGE"

Il a été noté certaines modifications:

- de la vitesse de sédimentation des viscosités sanguine et plasmatique qui s'élèvent.
- des agrégats globulaires qui deviennent plus nombreux?
- enfin, une tendance au recroquevillement des hématies avec parfois début d'hémolyse.

On peut penser, d'après les effets que l'on a étudiés, que certains sont logiques, telle la réaction d'ordre fibrinolytique.

En effet, chez des sujets ayant présenté des manifestations cliniques d'intolérance aux

produits iodés (collapsus, érythème généralisé ou localisé), il a été noté:

- une réaction d'ordre fibrinolytique précoce en l'absence de tout syndrome hémorragique

- une lyse des euglobulines avec chute du fibrinogène, du complexe prothrombique et des plaquettes.

Il semble intéressant d'envisager de prévenir ou de traiter par les antifibrinolytiques les accidents d'intolérance aux substances iodées de contraste.

A cet effet, en prémédication systématique certains ont préconisé l'acide epsilon-amino-caproïque et les corticoïdes.

Pour le traitement des complications on utilisera la thérapeutique de base:

- acide epsilon-amino-caproïque et corticoïdes en intraveineux

- phenergan en intramusculaire

En cas de collapsus cardio-vasculaire, il faudra installer une thérapeutique d'urgence, avoir de l'oxygène à sa disposition et installer très vite une perfusion.

Vu :

Le Président :

Signé : G. LEDOUX-LEBARD

Vu :

Le Doyen honoraire,  
Administrateur provisoire  
de la Faculté de Médecine :

Signé : G. BROUET

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET



B I B L I O G R A P H I E

-:-



- I - BERNSTEIN E.F. & EVANS R.L.  
Low-Molecular-weight dextran. its effects  
upon intravenous Hypaque mortality  
J.Amer. med.Ass. 1960 174 1417
- 2 - BERNSTEIN E., EVANS R.L., BLUM J.A. & AVANT  
R.F.  
Further experimental and early clinical  
observations concerning the protective  
action of low molecular weight dextran  
upon intravenous hypaque toxicity. Ra-  
diology 1961, 76, 2 260-261.
- 3 - CHAPLIN H. Jr & CARLSSON E.  
Changes in human red blood cells during  
in vitro exposure to several roentgeno-  
logic contrast media.  
Am.J. Roentg. 1961 86 6 1127-1137
- 4 - DEAN R.E., ANDREW J.H. & READ R.C.  
The red cell factor in renal damage  
from angiographic media. Perfusion stu-  
dies of the in situ canine kidney with  
cellular and acellular perfusates  
J.A.M.A. 1964 187 27-31  
Am J Radiology 1965 84, 1 p.159.
- 5 - JOHNSON J.H. & KNISELY M.H.  
Intravascular Agglutination of the Flo-  
wing Blood following the injection of  
radiopaque contrast media.  
Neurology 1962 12 560-570
- 6 - KUTT H., MILHOUET Th. M. & Mc DOWELL F.  
The effect of iodinated contrast media  
upon blood protein electrolytes and red  
cells.  
Neurology 1962 12 560-570
- 7 - LINDGREN P., LOFSTROM B. & SALTZMAN G.F.  
Intravascular erythrocyte aggregation  
after intravenous injection of contrast  
media.  
Acta Radiologica 1964 2 4 334-343

- 8 - MEYER M.W. & READ R.C.  
Red cell aggregation from concentrated  
saline and angiographic media  
Radiology 1964 82 4 630-635
- 9 - MUDD J.G., WONG J.C., WYATT J.P. & HALON  
C.R.  
Experimental study of toxic factors in  
angiocardiology  
Surg. Forum. 1955 6 262-265
- 10- RAND P.W. & LACOMBE R.  
Effects of angiocardigraphic injections  
on blood viscosity  
Radiology 1965 85 6 1022-1032
- 11- READ R.G.  
Cause of death in cardioangiography  
J. Thoracic Surg. 1959 38 685  
An in Ann. Radiol. 1962 5 N°9-10 p.741
- 12- READ R.C., VICK J. & MEYER M.W.  
Influence of perfusate characteristic  
on the pulmonary vascular effects of  
hypertonic solutions.
- 13- READ R.C., JOHNSON J.A., VICK J.A. & MEYER  
Vascular effects of hypertonic solutions  
Circulation Res. 1960, 8, 538-548
- 14- READ R.C., VIC J.A. & MEYER M.W.  
Influence of plasma hyperosmolarity on  
blood viscosity  
Fred. Proc. 1962 21 104
- 15- SAWYERS J.L., SESSIONS R.T., KILLEN D.A.  
& FOSTER J.H.  
Cardio-pulmonary response to the injection  
of Angiographic contrast medium  
J. Thoracic & Cardiovas. Surg. 1964 48  
661-670

- I6- SOBIN S.S., FRASHER W.G., JACOBSON G. &  
Van EEKHOVEN F.A.  
Nature of adverse reactions to radiopa-  
que agents  
J.A.N.A. 1959 170 1546
- I7- STANDEN J.R., NOGRADY M.B., DUNBAR J.S. &  
GOLDBLOOM  
The osmotic effects of methylglucamine  
diatrizoate (Renografin 60) in intrave-  
nous urography in infants.  
Am. J. of Roentg. 1965 93 2 473-479.
- I8- WIEDMAN M.P.  
Vascular and intravascular responses to  
various contrast media  
Angiology 1963 14 107-109
- I9- WIEDMAN M.P.  
Influence of low molecular weight dextran  
on vascular and intravascular responses  
to contrast medium  
Am.J. Roentg. 1964 92 3 682-687
- 20- JAMES L.R., MATOOLE J.J., DAVIS H.L., O HOD-  
GSON P.E.  
Morphologic responses to renal arterial  
perfusion with Hypaque  
Am.J. of Roentg. 1965 93 4 916-923
- 21- LASSER E.C., FARR R.S., TAK FUJIMAGARI &  
TRIPP W.N.  
The significance of protein binding of  
contrast media in roentgen diagnosis.  
Am.J. Roentg. 1962 87 2 338-360
- 22- BERNSTEIN E.F., EVANS R.L. & SALTZMAN G.F.  
Physico-Chemical properties of blood fol-  
lowing exposure to methylglucamine iodi-  
pamide and other contrast media.  
Acta Radiologica 1964 2 5 401-419

- 23- LUTT H., MILHOUET Th.H. & Mc COWELL Fl.  
The effect of iodinated contrast media  
upon blood proteins, electrolytes and  
red cells.  
Neurology 1963 13 492-499
- 24- BJORK L.  
Effect of angiocardiology on erythrocyte  
aggregation in the conjunctival vessels  
Acta Radiologica (Diagnosis) 1967 6 5  
459-464
- 25- HANDA J., MEYER J.S. & KO SAKAMATO  
Blood pressure changes induced by sub-  
clavian injection of méthyl-glucamine  
diatrizoate (Renografin)  
Am.J. Roentg. 1966 98 4 914-921
- 26- BRUTTMANN M.G.  
Prévention des accidents dûs aux produits  
iodés de contraste. Danger des tests à  
l'iode  
Grenoble Med.Chir. 1969 1 (4) 153-157
- 27- SOTTY M. & HEITZ F.  
La place en allergologie du traitement  
inhibiteur de la fibrinolyse  
Entretien de Bichat - Thérapeutique -  
1968 21-24
- 28- SOTTY M. & GILLOT C.  
Traitement des manifestations allergiques  
aiguës par l'acide epsilon-amino-caproïque.  
Presse médicale 1966 (38) 1943-1948
- 29- PATOIR G. & Coll.  
Action de l'acide epsilon-amino-caproïque  
dans les intolérances aux produits de con-  
traste organo-iodée  
Sem. Thér. 1968 44 (10) 677-678

30- WEILL F. & Coll.

Orientation actuelle de la prévention et du traitement des accidents graves d'intolérance aux produits de contraste iodés.

J. Radiol. 1968 49 (I-2) I48-I50

31- ADHOUTE B.

L'acide epsilon-amino-caproïque dans les manifestations aiguës.

Sem.Hôp.Thér. 1969 45 (2) I66-I67

32- GRILLAT J.P. & Coll.

Acide amino-caproïque et maladies allergiques

Annales Médicales de Nancy 1969 8 77-80

33- STANKAY

Les thromboses consécutives aux angiographies. Leur prophylaxie

34- STULL, GILLOT & SOTTY

Mise en évidence d'un processus fibrinolytique au cours des intolérances aux produits iodés de contraste et des états allergiques

Presse Médicale 1965 (4I) 2297-2300.





